



(19)

Europäisches Patentamt

Europ. Patent Office

Offic. Européen des brevets



(11)

EP 0 921 119 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
09.06.1999 Bulletin 1999/23(51) Int Cl. 6: C07D 209/44, C07D 209/52,
C07D 209/72, C07D 409/04,
C07D 409/14, A61K 31/40,
C07D 487/04, C07D 401/14,
C07D 405/14
// (C07D 487/04, 209:00, 209:00)

(21) Numéro de dépôt: 98402926.4

(22) Date de dépôt: 25.11.1998

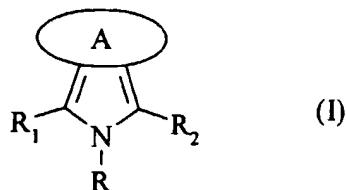
(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 26.11.1997 FR 9714840

(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE
92415 Courbevoie Cédex (FR)(72) Inventeurs:
• De Nanteuil, Guillaume
92150 Suresnes (FR)
• Portevin, Bernard
78990 Elancourt (FR)
• Bonnet, Jacqueline
75013 Paris (FR)
• Tordjman, Charles
92100 Boulogne (FR)

(54) Nouveaux dérivés de pyrrole leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

(57) Composés de formule (I):



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement amino éventuellement substitué ou un groupement acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

R₁, R₂, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un groupement aryle, hétéroaryle ou cycloalkyle (C_5-C_7), chacun de ces groupements pouvant être éventuellement substitué,

A, avec les atomes communs du pyrrole, représente un cycloalkyle (C_3-C_{12}), monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, un hétérocycle saturé de 5 à 7 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote ou un oxa-7 bicyclo [2.2.1]heptane, chacun de ces cycles pouvant être éventuellement substitué,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Medicaments.

Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

[0002] Quelques dérivés du pyrrole de structure dihydro ou tétrahydro isoindolique sont décrits dans la littérature. Parmi ceux-ci, on peut relever les composés présentant en positions 1 et 3 soit un groupement phényle (*Bull. Chem. Soc. Jp.*, 1993, 66 (9), 2707-2713), soit un groupement phényle substitué (*Chem. Ber.*, 1972, 105, 1258-1278), soit un groupement phényle et une isoquinoléine (*J. Org. Chem.*, 1981, 46, 1656 ; *Bull. Soc. Chem. Belges*, 1992, 101 (2), 109-112). Ces composés particuliers sont exposés dans ces documents au travers de leur voie de synthèse ou de leurs caractéristiques spectrales. Aucune activité thérapeutique n'est connue et révélée pour ces dérivés.

[0003] L'originalité des composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, réside dans leur activité inhibitrice sélective de la cyclo-oxygénase-2 (COX 2) et de la nitrique oxyde synthase inducible (iNOS).

[0004] Les prostaglandines (PG) jouent un rôle important dans l'évolution des réactions inflammatoires. Depuis la découverte de Vane en 1971 (*Nature*, 1971, 231, 232-235) qui a relié l'activité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à l'inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase de la cascade arachidonique, l'inhibition de la production des PG constitue la cible principale dans la découverte de composés à activité anti-inflammatoire.

[0005] Cependant, les composés actifs sur la douleur et l'inflammation induites par les PG sont aussi inhibiteurs de processus physiologiques régulés par les PG indépendamment de la réaction inflammatoire : ainsi, présentent-ils des effets secondaires indésirables tels que ulcères gastriques et/ou atteintes rénales.

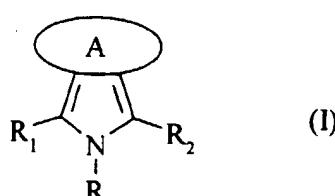
[0006] La découverte en 1991 (*J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 12866-12872 ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 2692-2696) d'une isoenzyme de cyclo-oxygénase (COX) a permis d'établir la différence entre la COX constitutive (COX 1), largement distribuée dans l'organisme, en particulier dans l'estomac et le rein, et la COX inducible (COX 2), dont la synthèse est induite par des stimuli inflammatoires et mitogènes. L'hypothèse a donc été avancée qu'un inhibiteur sélectif de la COX 2 pourrait être un dérivé anti-inflammatoire puissant, tout en étant dénué d'effets secondaires gastro-intestinaux et/ou rénaux.

[0007] L'interleukine 1 β (IL1 β) est produite par les macrophages et constitue le point central de nombreux processus inflammatoires. En particulier, l'IL1 β stimule les cellules qui synthétisent et expriment la COX 2 pour fournir des PG. L'IL1 β est également responsable de l'expression et de la synthèse de la NO synthase inducible et des protéases qui participent à la dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage.

[0008] Les processus inflammatoires médiés par les COX sont communs à de nombreuses pathologies. Ils jouent un rôle important en rhumatologie et en particulier dans l'arthrite rhumatoïde et l'arthrose. L'inhibition de la COX 2 a été proposée pour limiter les réactions inflammatoires propres à l'évolution de ces pathologies. L'inhibition de l'IL1 β constitue également une cible permettant de réguler d'une part l'inflammation et d'autre part la dégradation articulaire caractéristique de ces pathologies.

[0009] Les composés de la présente invention, en plus de leur nouveauté, se sont révélés être des inhibiteurs spécifiques de la COX 2, de l'IL1 β et de la iNOS, ce qui les rend potentiellement utiles pour le traitement des processus inflammatoires intervenant notamment dans les maladies rhumatismales telles que l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde, mais aussi dans l'athérosclérose, le cancer, etc...

[0010] Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

50

R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, carboxy et alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- un groupement amino éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyl (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, arylalkoxy (C_1 - C_6) carbonyle

linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et arylsulfonyle, ou un groupement acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

5 **R₁, R₂** identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un groupement aryle, hétéroaryle ou cycloalkyle (C_3 - C_7), chacun de ces groupements pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- atome d'halogène,
- groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- groupements hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, amino, ou alkoxycarbonyl (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino, lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement trihalogénoalkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement hydroxy, nitro, cyano, mercapto, carboxy,
- groupement amino éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkylsulfonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement alkoxycarbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement sulfonyle substitué par un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, identiques ou différents,
- et un hétérocycle de 5 à 10 chaînons, monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, et contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

30 **A** représente avec les atomes communs du pyrrole :

- un cycloalkyle (C_3 - C_{12}), monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé (à la condition que la(les) insaturation(s) présente(s) dans le cycloalkyle, ne lui confère(nt) pas un caractère aromatique),
- un hétérocycle saturé de 5 à 7 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote,
- ou un oxa-7-bicyclo[2.2.1]heptane,

35 chacun de ces cycles pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- atome d'halogène,
- groupement trihalogénométhyle,
- groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupements hydroxy,
- groupement alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement aminoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement cyano,
- groupement aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, la partie aryle de cesdits groupements pouvant être éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- et groupement sulfonyle substitué par un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, identiques ou différents,

40 étant entendu que :

45 55 . par groupement aryle, on entend un groupement phényle ou naphtyle, et par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aryle contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que :

- lorsque A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, consiste en un cyclohexane ou un norbornène et que R consiste en un atome d'hydrogène, alors R₁ et R₂ ne peuvent pas représenter simultanément un groupement phényle,
- lorsque R₁ représente un groupement phényle, R représente un atome d'hydrogène,

□ et que R₂ représente un groupement paranitrophényle, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, ne peut pas représenter un norbornane,

□ ou que R₂ représente un groupement 1-isoquinolyle, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, ne peut pas représenter un cyclohexane ou un groupement 1,2-indanyle.

étant entendu également que :

- si R₂ représente un groupement 4-pyridyle ou 4-quinolyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (lui-même éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), hydroxy, nitro, amino, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- et R₁ représente un groupement phényle, naphtyle, pyridyle ou quinolyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié (lui-même éventuellement substitué par un atome d'halogène), alkoxy (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, nitro, hydroxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkoxy carbonyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, alkylthio (C₁-C₄) linéaire ou ramifié,
- alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, ne peut pas représenter un groupement cycloalkyle (C₅-C₈) monocyclique, saturé, ou un hétérocycle saturé de 5 à 7 chaînons contenant 1 ou 2 atomes d'azote, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, ou aryle.

[0011] D'une façon avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux de formule (1) dans laquelle :

- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, un groupement aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements quelconques tels que définis précédemment, et avantageusement par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- et A représente, avec les atomes communs du cycle pyrrole, un cycloalkyle (C₃-C₁₂) et avantageusement (C₅-C₈), monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé mais sans caractère aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants quelconques tels que définis précédemment,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0012] D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux de formule (1) dans laquelle A représente, avec les atomes communs du cycle pyrrole, un cycloalkyle (C₅-C₁₂), et avantageusement (C₅-C₈), bicyclique, saturé ou insaturé, mais sans caractère aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements quelconques tels que définis précédemment,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0013] Selon une autre variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux de formule (1) dans laquelle :

- R₁ et R₂, identiques, représente un groupement hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements quelconques tels que définis précédemment,
- et A représente, avec les atomes communs du cycle pyrrole, un cycloalkyle (C₅-C₁₂) et avantageusement (C₅-C₈), bicyclique, saturé ou insaturé, mais sans caractère aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements quelconques, tels que définis précédemment,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0014] Enfin, d'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (1) qui sont :

- le 1,3-di-(4-Fluorophényle)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole,

- le 1,3-Diphényl-5,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole,
- le 1,3-Diphényl-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole,
- le 1,3-di-(4-Fluorophényl)-2,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole,
- le 1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-4,7-éthano-2*H*-isoindole,
- et le 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole,

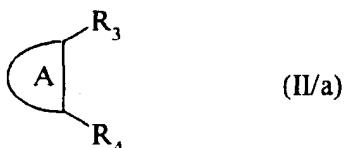
leurs isomères et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0015] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

[0016] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la diéthylamine, la tertbutylamine, l'arginine, la lysine, etc...

[0017] L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ :

* soit des composés de formule (II/a) :



dans laquelle :

A a la même signification que dans la formule (I),

R_3 représente un groupement cyano,

R_4 représente un groupement alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

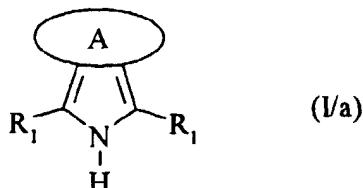
composés de formule (II/a) que l'on soumet à l'action d'un magnésien de formule (III) :



dose (mg/ml).

R_1 est tel que défini dans la formule (I),
et X représente un atome d'halogène tel que le bromé ou le chloré.

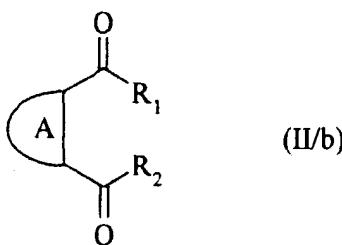
pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 et A ont la même définition que dans la formule (I),

* soit des composés de formule (II/b) :

5



10

dans laquelle A, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),
que l'on condense :

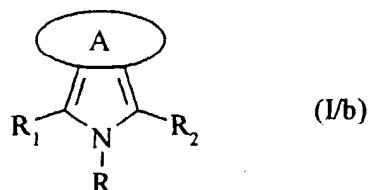
♦ **solt**, en présence d'un acide organique comme l'acide acétique, avec un composé de formule (IV) :

15



20 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), à la condition que R soit différent d'un atome d'hydrogène,
pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

25



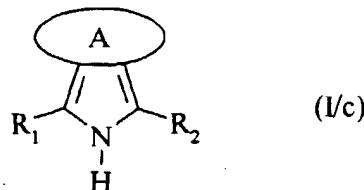
30

dans laquelle :

35 R₁ et R₂, identiques ou différents, ont la même signification que dans la formule (I),
A est tel que défini dans la formule (I) et R est tel que défini dans la formule (I) à la condition qu'il ne constitue pas un atome d'hydrogène,

40 composés de formule (I/b) que l'on soumet éventuellement à l'action d'un agent de déalkylation, de désamination ou de déacylation suivant la nature du groupement R, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

45



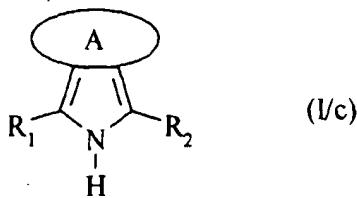
50

dans laquelle R₁, R₂ et A sont tels que définis précédemment,

♦ **solt** avec du formiate d'ammonium $HCO_2^- \cdot NH_4^+$, pour conduire directement aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

55

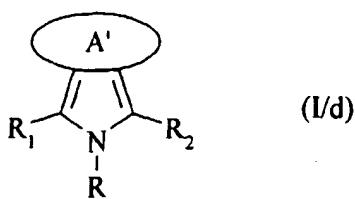
5



10 dans laquelle R₁ et R₂ (identiques ou différents), et A ont la même signification que dans la formule (I), l'ensemble des composés (I/a), (I/b) et (I/c) pouvant éventuellement subir une réaction de réduction catalytique, dans les cas où le cycle A comporte au moins une insaturation, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

15

20



25 dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et A' représente un cycloalkyle mono ou bicyclique (C₃-C₁₂) saturé (éventuellement substitué),

25 composés de formule (I/a) à (I/d), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

30 [0018] Les composés de formule (II), ((II/a) et (II/b)), sont, soit des composés commerciaux, soit obtenus pour les composés de formule (II/a), selon les conditions décrites par *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2196 et pour les composés de formule (II/b) par une réaction de Diels-Alder entre une dicétone insaturée et un diène.

35 [0019] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et pharmacologiquement acceptables. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée),

40 per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermatiques, les préparation injectables ou buvables, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

45 [0020] L'invention comprend également, pour leur utilisation comme médicament, les composés suivants, cas particulier des composés de formule (I), pour laquelle :

40

- lorsque R₁ et R₂ sont identiques et représentent un groupement phényle, et que R représente un atome d'hydrogène, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, représente un cyclohexane,
- et lorsque R₁ et R₂ sont identiques et représentent un groupement phényle, et que R représente un atome d'hydrogène, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, représente un norbornène,
- et lorsque R₁ représente un groupement phényle, R₂ représente un groupement 1-isoquinolyle, et que R représente un atome d'hydrogène, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, représente un cyclohexane,
- et lorsque R₁ représente un groupement phényle, R₂ représente un groupement paranitrophényle, et que R représente un atome d'hydrogène, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, représente un norbornane.

50 [0021] L'invention s'étend de même aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé correspondant à une de ces quatre structures, cas particuliers des composés de formule (I), telles que définies ci-dessus, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et pharmacologiquement acceptables pour utilisation comme inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2, de l'interleukin 1 β et de la nitrique oxyd synthase inducible.

55 [0022] La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la prise de traitements éventuels

associés, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. Cette posologie s'échelonne de 0,1 mg à 1 g, en une ou plusieurs prises par jour.

[0023] Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

5 [0024] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les différents stades conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation des composés de l'invention.

[0025] Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectro-photométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse...).

10 **PREPARATION :**

[0026] Les produits des diverses préparations, utiles pour la synthèse, en tant que produit de départ, des composés de l'invention décrits dans les différents exemples, ont été obtenus par réaction entre un diène et un diénophile selon les conditions opératoires décrites notamment dans *J. Am. Chem. Soc*, 1940, 62, 56-61.

15 **PREPARATION 1 : 1,2-Diméthyl-4,5-dibenzoyl-cyclohexène**

[0027] Le produit est obtenu par réaction entre un diène, le 2,3-Diméthyl-1,3-butadiène, et un diénophile le 1,4-Di-phényl-2-butène-1,4-dione.

20 **PREPARATION 2 : 4,5-Dibenzoyl-cyclohexène**

[0028] Le produit est obtenu par réaction entre un diène, le 1,3-butadiène et le diénophile de la préparation 1.

25 **PREPARATION 3 : 5,6-Dibenzoyl-bicyclo[2.2.1]-heptène-2**

[0029] Le produit est obtenu par réaction entre un diène, le cyclopentadiène et le diénophile de la préparation 1.

30 **PREPARATION 4 : 5,6-Dibenzoyl-bicyclo[2.2.2]-octène-2**

[0030] Le produit est obtenu par réaction entre un diène, le 1,3-cyclohexadiène, et le diénophile de la préparation 1.

35 **PREPARATION 5 : 5,6-(4-Fluorobenzoyl)-bicyclo[2.2.1]-heptène-2**

[0031] Le produit est obtenu par réaction entre le diène de la préparation 3 et un diénophile, le 1,4-di-(4-fluorophényl)-2-butène-1,4-dione.

40 **PREPARATION 6 : 4,5-di-(4-Méthoxybenzoyl)-cyclohexène**

[0032] Le produit est obtenu par réaction entre le 1,3-butadiène et le 1,4-di-(4-méthoxyphényl)-2-butène-1,4-dione.

45 **PREPARATION 7 : 4,5-di-(4-Chlorobenzoyl)-cyclohexène**

[0033] Le produit est obtenu par réaction entre le diène de la préparation 6 et le 1,4-di-(4-chlorophényl)-2-butène-1,4-dione.

50 **PREPARATION 8 : 2-(4-Fluorobenzoyl)-3-[(4-méthylsulfonyl)benzoyl]-bicyclo[2.2.1]-heptane**

[0034] Le produit de la préparation 5 est traité dans les conditions de l'exemple 9, puis mis en présence de thiométhylate de sodium dans du diméthylsulfoxyde selon des conditions opératoires classiques. Le produit obtenu est alors soumis à une oxydation permettant d'isoler le produit attendu.

55 **PREPARATION 9 : 2,3-di-[(4-Méthylsulfonyl)benzoyl]-bicyclo[2.2.1]heptane**

[0035] Le produit est obtenu comme coproduit lors de la synthèse du composé de la préparation 8.

PREPARATION 10 : 4,5-di-[4-(1H-Imidazolyl)benzoyl]cyclohexène

[0036] Le produit est obtenu par réaction entre le diène de la préparation 6 et le 1,4-di-(4-Fluorophényl)-2-butène-1,4-dione, suivie d'un traitement par de l'imidazole en présence de potasse, dans le diméthylsulfoxyde.

5

PREPARATION 11 : 5,6-di-(4-Pyridylcarbonyl)-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0037] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène, et le 1,4-di-(4-Pyridyl)-2-butène-1,4-dione.

10

PREPARATION 12 : 5,6-di-(2,4-Difluorobenzoyl)-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0038] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-(2,4-Difluorophényl)-2-butène-1,4-dione.

15

PREPARATION 13 : 5,6-di-(3,4-Difluorobenzoyl)-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0039] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-(3,4-difluorophényl)-2-butène-1,4-dione.

20

PREPARATION 14 : 5,6-di-[(5-Fluoro)-2-pyridylcarbonyl]-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0040] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-[(5-Fluoro)-2-pyridyl]-2-butène-1,4-dione.

25

PREPARATION 15 : 5,6-di-[(6-Fluoro)-3-pyridylcarbonyl]-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0041] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-[(6-Fluoro)-3-pyridyl]-2-butène-1,4-dione.

30

PREPARATION 16 : 5,6-di-(2-Furylcarbonyl)-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0042] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-(2-Furyl)-2-butène-1,4-dione.

35

PREPARATION 17 : 5,6-di-(2-Thiénylcarbonyl)-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

[0043] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-(2-thiényl)-2-butène-1,4-dione.

PREPARATION 18 : 5,6-di-[(4-Fluoro)-2-nitrobenzoyl]-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

40

[0044] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-[(4-Fluoro)-2-nitrophényl]-2-butène-1,4-dione.

PREPARATION 19 : 5,6-di-[(4-Fluoro)-3-nitrobenzoyl]-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

45

[0045] Le produit est obtenu par réaction entre le cyclopentadiène et le 1,4-di-[(4-Fluoro)-3-nitrophényl]-2-butène-1,4-dione.

PREPARATION 20 : 5,6-di-(4-Fluorobenzoyl)-bicyclo[2.2.2]-octène-2

50

[0046] Le produit est obtenu par réaction entre le 1,3-cyclohexadiène et le diénophile utilisé dans la préparation 5.

PREPARATION 21 : 5,6-di-[(4-Fluoro)benzoyl]-oxo-7-bicyclo[2.2.1]-heptène-2

55

[0047] Le produit est obtenu par réaction entre un diène, le furane et l diénophile utilisé dans la préparation 5.

Exmpl 1 : 1,3-di(4-Fluorophényle)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindolStade A : Cis-2-cyano-cyclohexane carboxylate de tert-Butyle

5 [0048] 46,25 g de *cis*-cyclohexane-1,2-dicarboxylique anhydride sont additionnés lentement à une température inférieure à 25 °C à une solution de 66 ml d'ammoniaque 10 N. Après 18 heures, la solution est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 12 N, entraînant la formation d'un précipité qui est filtré, lavé à l'eau et séché. Les 51 g d'acide *cis*-2-carboxamido-cyclohexane carboxylique ainsi obtenus sont mélangés à 180 ml de pyridine et 75 ml de tert-Butanol. On additionne alors goutte à goutte 115 ml de benzènesulfochlorure en maintenant la température aux environs de 40 °C. Après 12 heures de réaction à température ambiante, la solution est hydrolysée par addition de 600 ml d'eau puis extraite par de l'éther éthylique. Après lavage, les phases organiques sont séchées sur sulfate de calcium et concentrées. Le résidu est distillé et on récupère 55,7 g du produit attendu.

Stade B : 1,3-di(4-Fluorophényle)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

15 [0049] A 80 ml d'une solution 2M de bromure de 4-Fluoro-phénylmagnésium dans l'éther éthylique sont additionnés goutte à goutte, à 35 °C, une solution de 14,75 g du composé du stade A dilué dans 30 ml d'éther éthylique. Après 2 heures, la réaction est refroidie et hydrolysée par 20 ml d'une solution saturée en chlorure d'ammonium. Après filtration et lavage à l'éther éthylique, les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de calcium puis concentrées. Le produit est isolé par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle : 97,5 / 2,5). Après cristallisation, 2 g du produit sont obtenus.

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	77,66	5,54	4,53
% trouvé	77,26	5,52	4,42

Exemple 2 : 1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

30 [0050] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade B le bromure de phénylmagnésium en tant que réactif.

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	87,87	7,00	5,12
% trouvé	87,87	7,28	5,37

40 Point de fusion : 146 °C.

Exemple 3 : 1,3-di(4-Méthylthiophényle)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

45 [0051] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade B le bromure de 4-Méthylthiophénylmagnésium en tant que réactif

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	S
% calculé	72,28	6,34	3,83	17,54
% trouvé	72,11	6,40	4,07	17,40

55 Point de fusion : 174 °C.

Exemple 4 : 1,3-Diphényl-2,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[c]pyrrole**Stade A : Cis-2-cyano-cyclopentane carboxylate de tert-Butyle**

5 [0052] On procède comme dans le stade A de l'exemple 1 en utilisant le cis-cyclopentane-1,2-dicarboxylique anhydride en tant que substrat.

Stade B : 1,3-Diphényl-2,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[c]pyrrole

10 [0053] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le composé du stade A, selon les conditions du stade B de l'exemple 1, avec le réactif utilisé dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	87,99	6,61	5,40
% trouvé	88,12	6,70	5,38

15 Point de fusion : 190 °C.

Exemple 5 : 1,3-Diphényl-4,7-dihydro-2H-isoindole**Stade A : Cis-2-cyano-4,5-cyclohexène-carboxylate de tert-Butyle**

20 [0054] On procède comme dans le stade A de l'exemple 1 en utilisant le cis-4,5-cyclohexène-1,2-dicarboxylique anhydride comme substrat.

Stade B : 1,3-Diphényl-4,7-dihydro-2H-isoindole

25 [0055] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le composé du stade A selon les conditions du stade B de l'exemple 1 avec le réactif utilisé dans l'exemple 2.

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	88,44	6,18	5,15
% trouvé	88,52	6,31	5,16

30 Point de fusion : 138 °C.

Exemple 6 : 1,3-Diphényl-5,6-diméthyl-4,7-dihydro-2H-Isoindole

35 [0056] Une solution contenant 4,46 g de 1,2-diméthyl-4,5-dibenzoyl-cyclohexène (préparation 1) et 8,81 g de formiate d'ammonium, dans 70 ml d'éthanol anhydre, est portée au reflux pendant 24 heures. On obtient un précipité qui est filtré, puis dissous dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de calcium et concentrée, permettant d'isoler 4 g du produit attendu.

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	88,25	7,07	4,60
% trouvé	87,81	7,04	4,45

40 Point de fusion : 212 °C.

Exmpl 7 : 1,3-Diphényl-2,5,6-triméthyl-4,7-dihydro-2H-isoindol

[0057] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme réactif 10 équivalents d'une solution aqueuse à 40 % de méthylamine en présence de 5 équivalents d'acide acétique.

5

10

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	88,14	7,40	4,47
% trouvé	88,30	7,40	4,54

Point de fusion : 200-201 °C.

15

Exemple 8 : 1,3-Diphényl-2-benzyloxycarbonylamino-4,7-dihydro-2H-isoindole

[0058] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme réactif 5 équivalents de benzyloxycarbonyl hydrazine et 5 équivalents d'acide acétique.

20

25

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	79,98	5,75	6,66
% trouvé	79,62	5,86	6,56

Point de fusion : 184 °C.

30

Exemple 9 : 1,3-Diphényl-5,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0059] 1 g du produit obtenu dans l'exemple 6, 1,2 g de formiate d'ammonium et 0,2 g de Pd/C à 10 % dans 70 ml d'éthanol sont portés à reflux pendant 3 heures, puis filtrés et concentrés. Après chromatographie sur gel de silice, on isole le produit attendu (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle : 90 / 10).

35

40

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	87,66	7,69	4,65
% trouvé	87,44	7,57	4,45

Point de fusion : 133 °C.

Exemple 10 : 1,3-Diphényl-2-méthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

45

Stade A : 1,3-Diphényl-2-méthyl-4,7-dihydro-2H-isoindole

[0060] On procède comme dans l'exemple 7 en utilisant comme substrat le 4,5-dibenzoylcyclohexène (préparation 2).

50

Stade B : 1,3-Diphényl-2-méthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0061] On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant comme substrat le produit du stade A.

55

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	87,76	7,36	4,87
% trouvé	87,96	7,22	4,88

Point de fusion : 143 °C.

Exemple 11 : 1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-2-isoindolamin

5 [0062] On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 8.

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	83,30	6,99	9,71	
% trouvé	83,34	7,01	9,58	

Point de fusion : 161 °C.

15 Exemple 12 : 1-Phényl-3-(4-méthylthiophényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

Stade A : 1-Phényl-3-(4-méthylthiophényl)-4,7-dihydro-2H-isoindole

20 [0063] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme produit de départ le 4-benzoyl-5-(4-méthylthio)benzoyl-cyclohexène.

Stade B : 1-Phényl-3-(4-méthylthiophényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

25 [0064] On procède comme dans l'exemple 9 sur le produit obtenu au stade A.

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	S
% calculé	78,95	6,63	4,38	10,04
% trouvé	78,91	6,61	4,39	9,96

Point de fusion : 150 °C.

35 Exemple 13 : 1,3-Diphényl-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

Stade A : 1,3-Diphényl-4,7-dihydro-4,7-méthano-2H-isoindole

40 [0065] On procède selon l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 3.

Stade B : 1,3-Diphényl-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

45 [0066] On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant le produit du stade A.

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	88,38	6,71	4,91	
% trouvé	88,44	6,96	4,73	

50

Point de fusion : 162°C.

Exemple 14 : 1,3-Diphényl-2-diméthanesulfonylamino-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

55 [0067] La 1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-2-isoindolamine (exemple 11) est traité par 2 équivalents de chlorure de méthanesulfonyle.

5

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	S
% calculé	59,44	5,44	6,30	14,42
% trouvé	59,83	5,77	6,31	14,13

Point de fusion : > 250°C (décomposition).

10

Exemple 15 : 1,3-di-(4-Fluorophényl)-2,4,5,6-tétrahydrocyclopenta[c]pyrrole

[0068] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le *cis*-2-cyano-cyclopentane carboxylate de tert-butyle (exemple 4, stade A) selon les conditions du stade B de l'exemple 1.

15

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	77,27	5,12	4,74	
% trouvé	77,55	4,87	4,71	

20

Point de fusion : 170°C.

Exemple 16 : 1,3-di(4-Méthylphényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

25

[0069] Le produit attendu est obtenu selon la procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade B le bromure de 4-méthylphénylmagnésium en tant que réactif.

30

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	87,66	7,69	4,65	
% trouvé	87,78	8,02	4,76	

35

Point de fusion : 150°C.

Exemple 17 : 1,3-Diphényl-4,7-dihydro-4,7-éthano-2*H*-isoindole

40

[0070] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le composé de la préparation 4 selon les conditions de l'exemple 6.

45

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	88,85	6,44	4,71	
% trouvé	88,36	6,50	4,72	

Point de fusion : 224°C.

50

Exemple 18 : 1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-4,7-éthano-2*H*-isoindole

[0071] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le composé de l'exemple 17 selon les conditions de l'exemple 9.

55

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	88,25	7,07	4,68	

(suite)

5

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% trouvé	88,10	7,29	4,62

Point de fusion : 248°C.

10 **Exemple 19 : 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole**

Stade A : 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,7-dihydro-4,7-méthano-2H-isoindole

[0072] On procède selon l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 5.

15 Stade B : 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0073] Le produit obtenu dans le stade A est traité dans les conditions de l'exemple 9 en remplaçant le formiate d'ammonium par du cyclohexène.

20

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	78,49	5,33	4,36
% trouvé	78,59	5,36	4,40

Point de fusion : 146°C.

30 **Exemple 20 : 1,3-di-(4-Méthoxyphényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole**

Stade A : 1,3-di-(4-Méthoxyphényl)-4,7-dihydro-2H-isoindole

[0074] On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant comme substrat le 4,5-di-(4-Méthoxybenzoyl)-cyclohexène (préparation 6).

35

Stade B : 1,3-di-(4-Méthoxyphényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0075] On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant le produit du stade A.

40

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	79,25	6,95	4,20
% trouvé	78,65	6,83	4,28

45

Point de fusion : 146°C.

50 **Exemple 21 : 1,3-di-(4-Chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole**

Stade A : 1,3-di-(4-Chlorophényl)-4,7-dihydro-2H-isoindole

[0076] On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant comme substrat le 4,5-di-(4-chlorobenzoyl)-cyclohexène (préparation 7).

55

Stade B : 1,3-di-(4-Chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0077] On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant le produit du stade A.

5

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	Cl
% calculé	70,19	5,01	4,09	20,72
% trouvé	70,03	5,07	4,20	20,22

Point de fusion : 231°C.

10 **Exemple 22 :** 1,3-Diphényl-2-carboxyméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

Stade A : 1,3-Diphényl-2-*tert*-butoxycarboxyméthyl-4,7-dihydro-2*H*-isoindole

15 [0078] On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant comme substrat le 4,5-Dibenzoylcyclohexène (préparation 2) et comme réactif la t-butyl-2-aminoacétate en présence d'acide acétique.

Stade B : 1,3-Diphényl-2-carboxyméthyl-4,7-dihydro-2*H*-isoindole

20 [0079] A une solution de 5 g du composé du stade A, dans 50 ml de dichlorométhane anhydre, sont additionnés, à 0°C, 5 ml d'acide trifluoroacétique. Après 12 heures de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu obtenu est rincé à l'éther permettant d'isoler le produit attendu.

Stade C : 1,3-Diphényl-2-carboxyméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

25 [0080] On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant le produit du stade B.

30

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	79,73	6,39	4,23	
% trouvé	79,72	6,58	4,19	

Point de fusion : 162°C.

35 **Exemple 23 :** (d,l)-1-(4-Fluorophényl)-3-[(4-méthylsulfonyl)phényl]-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0081] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 8.

40

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	S
% calculé	69,27	5,28	3,67	8,41
% trouvé	69,16	5,59	3,56	7,94

Point de fusion : > 260°C.

50 **Exemple 24 :** 2-Benzyl-4,6-diphényl-1,2,3,5-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole

[0082] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le 3,4-Dibenzoyl-1-benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrole;

55

Microanalyse élémentaire :			
	C	H	N
% calculé	85,68	6,33	7,99

(suite)

5

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% trouvé	85,53	6,46	7,97	

Point de fusion : 182°C.

10 Exemple 25 : 1,3-di[(4-Méthylsulfonyl)phényl]-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0083] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 9.

15

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	S
% calculé	62,56	5,25	3,17	14,52
% trouvé	61,93	5,64	3,17	14,14

20 Point de fusion : > 260°C.

Exemple 26 : Dichlorhydrate de 1,3-di-[4-(1H-imidazolyl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

25

Stade A : 1,3-di-[4-(1H-imidazolyl)phényl]-4,7-dihydro-2H-isoindole

25

[0084] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 10.

Stade B : Dichlorhydrate de 1,3-di-[4-(1H-imidazolyl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

30

[0085] On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant le produit du stade A.

35

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	Cl
% calculé	65,27	5,27	14,64	14,82
% trouvé	65,38	5,59	14,71	15,30

Point de fusion : > 260°C.

40

Exemple 27 : Chlorhydrate de 1,3-Diphényl-2H-pyrrolidine[3,4-c]pyrrole

[0086] On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 24.

Point de fusion : > 260°C.

45

Exemple 28 : 1-(4-Fluorophényl)-3-[4-(1H-imidazolyl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

50

[0087] On procède comme dans l'exemple 6 en utilisant comme substrat le 2-(4-Fluorobenzoyl)-1-[4-(1H-imidazolyl)benzoyl]cyclohexane.

55

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	77,29	5,64	11,76	
% trouvé	76,76	5,72	11,72	

Point de fusion : > 250°C.

Exemple 29 : 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,7-dihydro-4,7-méthano-2*H*-isoindol

[0088] On procède comme dans l'exemple 19 en s'arrêtant au stade A.

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	
% calculé	78,98	4,73	4,39	
% trouvé	79,30	4,76	4,42	

Point de fusion : 189°C.

Exemple 30 : 1,3-Diphényl-2-méthanesulfonylamino-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0089] On procède comme dans l'exemple 14 en utilisant le même substrat, mais un seul équivalent de chlorure de méthanesulfonyle en tant que réactif.

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	S
% calculé	68,83	6,05	7,64	8,75
% trouvé	68,94	6,32	7,63	9,07

Point de fusion : 196°C.

Exemple 31 : Dichlorhydrate du 1,3-di-(4-Pyridyl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0090] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A le produit de la préparation 11.

Microanalyse élémentaire :				
	C	H	N	Cl
% calculé	63,34	5,32	11,66	19,68
% trouvé	63,69	5,67	11,73	19,44

Point de fusion : 264°C.

Exemple 32 : 1,3-di-(2,4-Difluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0091] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A, le produit de la préparation 12.

Exemple 33 : 1,3-di-(3,4-Difluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0092] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat, au stade A, le produit de la préparation 13.

Exemple 34 : 1,3-di-(5-Fluoro-2-pyridyl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0093] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A, le produit de la préparation 14.

Exemple 35 : 1,3-di-(6-Fluoro-3-pyridyl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-isoindole

[0094] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A, le produit de la préparation 15.

Exempl 36 : 1,3-di-(2-Furyl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindol

[0095] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A, le produit de la préparation 16.

Exempl 37 : 1,3-di-(2-Thiényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0096] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A, le produit de la préparation 17.

Exempl 38 : 1,3-di-(2-Amino-4-fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

Stade A : 1,3-di-(4-Fluoro-2-nitrophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0097] On procède comme dans l'exemple 19 des stades A à B, en utilisant au stade A, comme substrat, le produit de la préparation 18.

Stade B : 1,3-di-(2-Amino-4-fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0098] Une solution contenant 1 équivalent du composé obtenu dans le stade A, dans 30 ml de méthanol et 100 mg de Palladium sur charbon à 10 %, est chauffée pendant 2 heures à 40°C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur cérite, puis concentré sous pression réduite, permettant d'isoler le produit attendu.

Exempl 39 : 1,3-di-(4-Fluoro-2-(N-méthyl)aminophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0099] Une solution contenant 1 équivalent du composé obtenu dans l'exemple 38, est mis à réagir à température ambiante dans du formaldéhyde en présence d'acide formique, selon les conditions décrites dans *Org. React.*, 1949, 5, 290, permettant d'isoler le produit attendu.

Exempl 40 : 1,3-di-(4-Fluoro-2-diméthylaminophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0100] Une solution contenant 1 équivalent du composé obtenu dans l'exemple 38, 2,2 équivalents d'iodure de méthyle et 2 équivalents de K_2CO_3 dans 40 ml de diméthylformamide est agitée 12 heures à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est dilué dans du dichlorométhane, puis la phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl. Après séchage sur sulfate de sodium et concentration sous pression réduite, une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

Exempl 41 : 1,3-di-(3-Amino-4-fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0101] On procède comme dans l'exemple 38 des stades A et B en utilisant comme substrat au stade A le produit obtenu dans la préparation 19.

Exempl 42 : 1,3-di-(4-Fluoro-3-(N-méthyl)aminophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0102] On procède comme dans l'exemple 39 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 41.
Point de fusion : 196 °C.

Exempl 43 : 1,3-di-(4-Fluoro-3-diméthylaminophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole

[0103] On procède comme dans l'exemple 40 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 41.

Exempl 44 : 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,5,6,7-tétrahydro-4,7-éthano-2H-isoindole

[0104] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le composé de la préparation 20 selon les conditions de l'exemple 6, puis celles de l'exemple 9.

Exmpl 45 : 1,3-di-(3-Ac tamide-4-Fluoroph'nyl)-4,7-m'thano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindol

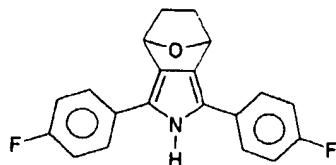
[0105] Le produit attendu est obtenu en faisant réagir le composé de l'exemple 41 dans des conditions classiques d'acylation.

5 Point d fusion : 225°C.

Exemple 46 : 5,7-di-(4-Fluorophényl)-1,2,3,4-tétrahydro-1,4-époxo-6H-isoindole

10 [0106]

15



20 [0107] On procède comme dans l'exemple 19, des stades A à B, en utilisant comme substrat au stade A, le produit de la préparation 21.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTIONExemple 47 : Activité biologique des composés sur les cyclo-oxygénases 1 et 2

25

[0108] Les activités inhibitrices des composés pour la COX 1 et la COX 2 ont été évaluées sur macrophages péri-tonéaux de souris exposés à des stimuli inflammatoires (respectivement zymosan et lipopolysaccharide (LPS)) selon la méthode décrite par Tordjman et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1995, 1256, 249-56.

30 [0109] Les résultats apparaissent dans la Table 1 :

Table 1

Exemple	$IC_{50} (\mu M)$	
	cox 1	cox 2
1	0,1-0,5	0,001
2	0,1-0,5	0,001
4	0,1-0,5	0,0005-0,001
5	0,1	0,001-0,01
19	0,1	0,001

45 [0110] Les composés inhibent également la production d'IL1 β des cellules de la lignée THP1 stimulées au LPS. Par exemple, le composé de l'exemple 9 a sur ce modèle une IC_{50} de l'ordre de 1 μM .

Par ailleurs, ces composés exercent une activité chez l'animal en particulier en inhibant la production de prostaglandines dans le modèle de l'air-pouch à la carragénine chez la souris (Whittle, B.J.R. et al., *Nature*, 1980, 284, 271-273 ; Masferrer, J.L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3228-3232). C'est ainsi que le composé de l'exemple 19 présente sur ce modèle une puissante activité avec une ED50 orale de 2,5 mg/kg. La tolérance gastrique, évaluée chez la souris après un jeûne de 24 heures et 5 heures après traitement oral, s'est avérée excellente pour l'ensemble des composés : absence d'atteinte macroscopique jusqu'à la dose de 800 mg/kg.

50 De plus, les composés de la présente invention inhibe la production de NO chez les macrophages péri-tonéaux de la souris stimulés au LPS. Par exemple, le composé de l'exemple 19 présente une inhibition dépendante de la concentration avec une IC_{50} de 2,5 μM .

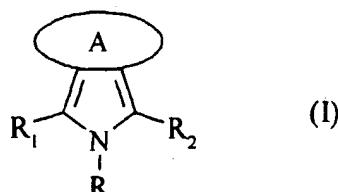
EXEMPLE 48 : Formule d' préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

[0111]

5	1,3-di(4-fluorophényle)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole	10 g
	Amidon de blé	10 g
10	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Silice	2 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

Revendications

15 1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

R représente :

30

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, carboxy et alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

35

- un groupement amino éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, arylalkoxy (C_1 - C_6) carbonyle linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou arylsulfonyle,
- ou un groupement acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

40 **R₁, R₂** identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un groupement aryle, hétéroaryl ou cycloalkyle (C_3 - C_7), chacun de ces groupements pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupement, identiques ou différents, choisis parmi :

45

- atome d'halogène,
- groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, amino, ou alkoxy carbonyl (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino, lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

50

- groupement trihalogénoalkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement hydroxy, nitro, cyano, mercapto, carboxy,
- groupement amino éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkylsulfonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement alkylthio (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

- groupement sulfonyle substitué par un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, identiques ou différents,
- et un hétérocycle de 5 à 10 chaînons, monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, et contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

5 A représente avec les atomes communs du pyrrole :

- un cycloalkyle (C_3 - C_{12}), monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé (à la condition que la(s) insaturation(s) présente(s) dans le cycloalkyle, ne lui confère(nt) pas un caractère aromatique),
- un hétérocycle saturé de 5 à 7 chaînons contenant un ou deux atomes d'azote,
- ou un oxa-7-bicyclo[2.2.1]heptane,

10 15 chacun de ces cycles pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi :

- atome d'halogène,
- groupement trihalogénométhyle,
- groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupements hydroxy,
- groupement alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement aminoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- groupement cyano,
- groupement aryle, arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, la partie aryle de cesdits groupements pouvant être éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, hydroxy, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- et groupement sulfonyle substitué par un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, identiques ou différents,

20 25 30 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que :

- lorsque A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, consiste en un cyclohexane ou un norbornène et que R consiste en un atome d'hydrogène, alors R_1 et R_2 ne peuvent pas représenter simultanément un groupement phényle,
- lorsque R_1 représente un groupement phényle, R représente un atome d'hydrogène,

- et que R_2 représente un groupement paranitrophényle, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, ne peut pas représenter un norbornane,
- ou que R_2 représente un groupement 1-isoquinolyle, alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, ne peut pas représenter un cyclohexane ou un groupement 1,2-indanyle.

35 40 45 et étant entendu également que :

- si R_2 représente un groupement 4-pyridyle ou 4-quinolyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié (lui-même éventuellement substitué par un groupement hydroxy ou alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), hydroxy, nitro, amino, acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,
- et R_1 représente un groupement phényle, naphtyle, pyridyle ou quinolyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_4) linéaire ou ramifié (lui-même éventuellement substitué par un atome d'halogène), alkoxy (C_1 - C_4) linéaire ou ramifié, nitro, hydroxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), alkoxy carbonyle (C_1 - C_4) linéaire ou ramifié, alkylthio (C_1 - C_4) linéaire ou ramifié,
- alors A, avec les atomes communs du cycle pyrrole, ne peut pas représenter un groupement cycloalkyle (C_5 - C_8) monocyclique, saturé, ou un hétérocycl saturé de 5 à 7 chaînons contenant 1 ou 2 atomes d'azote,

chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, ou aryle.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

5 - les groupements R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, un groupement aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituant tels que définis dans la revendication 1, et avantageusement par un ou plusieurs atomes d'halogène,

10 - et A représente, avec les atomes communs du cycle pyrrole, un cycloalkyle (C₃-C₁₂), et de façon préférentielle (C₅-C₈), monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé mais sans caractère aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants tels que définis dans la revendication 1,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que A représente, avec les atomes communs du cycle pyrrole, un cycloalkyle (C₅-C₁₂) et avantageusement (C₅-C₈), bicyclique, saturé ou insaturé, mais sans caractère aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que définis dans la revendication 1,

20 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon les revendications 1 et 3, caractérisés en ce que :

25 - R₁ et R₂, identiques, représentent un groupement hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que définis dans la revendication 1,

- et A représente, avec les atomes communs du cycle pyrrole, un cycloalkyle (C₅-C₁₂) et avantageusement (C₅-C₈), bicyclique, saturé ou insaturé, mais sans caractère aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que définis dans la revendication 1,

30 leurs isomères et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

30 5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole.

35 6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1,3-Diphényl-5,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole.

35 7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1,3-Diphényl-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole.

40 8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1,3-di-(4-Fluorophényl)-2,4,5,6-tétrahydrocyclopenta [c]pyrrole.

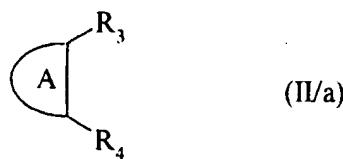
40 9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-4,7-éthano-2H-isoindole.

45 10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 1,3-di-(4-Fluorophényl)-4,7-méthano-4,5,6,7-tétrahydro-2H-isoindole.

50 11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ :

* soit des composés de formule (II/a) :

5



10 dans laquelle :

A a la même signification que dans la formule (I),
 R₃ représente un groupement cyano,
 R₄ représente un groupement alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

15 composés de formule (II/a) que l'on soumet à l'action d'un magnésien de formule (III) :

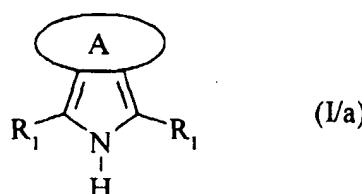


20 dans laquelle :

R₁ est tel que défini dans la formule (I),
 et Y représente un atome d'halogène tel que le brome ou le chlore,

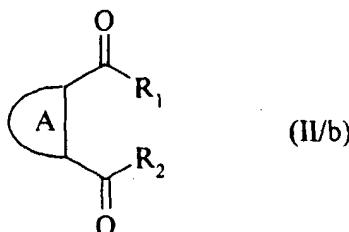
25 pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

30

35 dans laquelle R₁ et A ont la même définition que dans la formule (I),

* soit des composés de formule (II/b) :

40



45

50 dans laquelle A, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),
 que l'on condense :

♦ soit, en présence d'un acide organique comme l'acide acétique, avec un composé de formule (IV) :

55

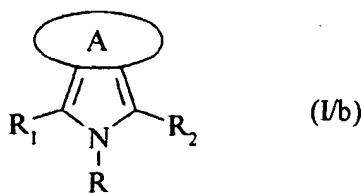


dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), à la condition qu' R soit différent d'un atome

d'hydrogène,

pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

5



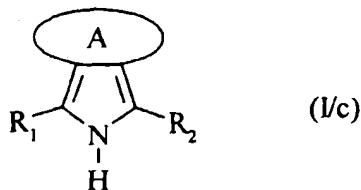
10

dans laquelle :

15 R_1 et R_2 , identiques ou différents, ont la même signification que dans la formule (I),
 A est tel que défini dans la formule (I) et R est tel que défini dans la formule (I) à la condition qu'il ne constitue pas un atome d'hydrogène,

20 composés de formule (I/b) que l'on soumet éventuellement à l'action d'un agent de déalkylation, de désamination ou de déacylation suivant la nature du groupement R, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

25

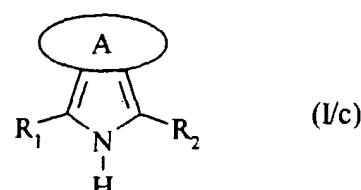


30

dans laquelle R_1 , R_2 et A sont tels que définis précédemment,

◆ soit avec du formiate d'ammonium $HCO_2^- NH_4^+$, pour conduire directement aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

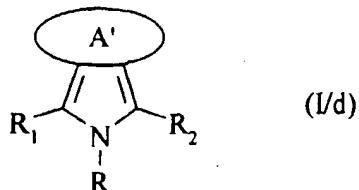
35



40

45 dans laquelle R_1 et R_2 (identiques ou différents), et A ont la même signification que dans la formule (I), l'ensemble des composés (I/a), (I/b) et (I/c) pouvant éventuellement subir une réaction de réduction catalytique, dans les cas où le cycle A comporte au moins une insaturation, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

50



55

dans laquelle R, R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I) et A' représente un cycloalkyle mono ou bicyclique (C₃-C₁₂) saturé (éventuellement substitué),
 composés de formule (I/a) à (I/d), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification,

dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utiles comme inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2, de l'interleukine 1 β et de la nitrique oxyde synthase inducible.

14. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

15 - R₁ et R₂, identiques, représentent un groupement phényle, R est un atome d'hydrogène, A consiste en un cyclohexane,

- ou R₁ et R₂, identiques, représentent un groupement phényle, R est un atome d'hydrogène, A consiste en un norbornène,

20 - ou R₁ représente un groupement phényle, R₂ représente un groupement 1-isoquinolyle, R représente un atome d'hydrogène, A consiste en un cyclohexane,

- ou, R₁ représente un groupement phényle, R₂ représente un groupement paranitrophényle, R représente un atome d'hydrogène et A consiste en un norbornane,

25 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, pour leurs utilisations comme inhibiteur de la cyclooxygénase-2, de l'interleukine 1 β et de la nitrique oxyde synthase inducible.

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 98 40 2926

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
D,A	<p>T. KOBAYASHI ET AL: "Syntheses and spectra properties of norbornadiene-fused heterocycles: 1,3-Diphenyl-4,7-dihydro-4,7-methanobenzene(c)thiophene, -4,7-methano-2H-isoindole, and 4,7-methanoisobenzofuran" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 66, no. 9, 1993, pages 2707-2713, XP002074575 * page 2708; exemples 3,8 *</p> <p>---</p>	1	<p>C07D209/44 C07D209/52 C07D209/72 C07D409/04 C07D409/14 A61K31/40 C07D487/04 C07D401/14 C07D405/14 //(C07D487/04, 209:00,209:00)</p>
A	<p>K. MONNIER ET AL: "Modulation de la régiochimie de la réaction du fluoroborate de 2-benzoyl-1,2-dihydroisoquinolaldonitrile sur l'indène" BULLETIN DES SOCIÉTÉS CHIMIQUES BELGES, vol. 101, no. 2, 1992, pages 109-112, XP002074572 * page 110; exemples 3,6 *</p> <p>---</p>	1	
D,A	<p>W. E.MCEWEN ET AL: "Substituent effects in the cycloaddition reactions of Reissert hydrofluoroborate salts with alkene" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, no. 8, 1981, pages 1656-1662, XP002074576 EASTON US * page 1659; exemple 45 *</p> <p>---</p>	1	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)</p> <p>C07D A61K</p>
D,A	<p>R. HUISGEN ET AL: "Benzonitril-(4-nitro-benzylid) und seine Reaktionen mit CC-Doppel- und CC-Dreifachbindungen" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 105, no. 4, 1972, pages 1258-1278, XP002074577 * page 1266; exemple 31 *</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	26 février 1999	Voyiazoglou, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 98 40 2926

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	K. MATSUMOTO ET AL: "Synthesis of 2,3,4-triphenyl-3-azabicyclo(3.2.0)hepta-1,4-diene and its novel reaction with dimethyl acetylenedicarboxylate" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 18, 21 septembre 1997, pages 2691-2693, XP002074573 LETCHWORTH GB * page 2691, colonne de droite, dernier alinéa *	1	
A	J.W.LOWN ET AL: "Reactions of functionalized 1,3-dipoles" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 52, no. 5, 1974, pages 798-809, XP002074574 * page 803, colonne de droite; exemple 24 *	1	
A	M. CHRISTL ET AL: "Some valenes of benzannelated five-member heteroarenes - synthesis and NMR spectra" ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL EDITION), vol. 29, no. 6, 1990, pages 675-677, XP002074578 * page 676; exemple 7 *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
P,X	WO 98 02430 A (PFIZER) 22 janvier 1998 * revendications 1,11 *	1,12,13	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	26 février 1999	Voyiazoglou, D	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : ariére-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 98 40 2926

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

26-02-1999

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9802430 A	22-01-1998	AU	3044197 A 970378 A	09-02-1998 31-08-1998

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)